

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	佐 藤 貴 之
論文題目	Human CD1c ⁺ myeloid dendritic cells acquire a high level of retinoic acid-producing capacity in response to vitamin D ₃ (ヒト CD1c 陽性骨髄系樹状細胞はビタミン D3 に反応してレチノイン酸の高産生能を獲得する)		
(論文内容の要旨)			
レチノイン酸(retinoic acid; RA)は免疫ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たす。マウスでは腸管膜リンパ節の CD103 陽性樹状細胞(dendritic cells; DC)が retinal dehydrogenase (RALDH)2 を高発現し RA を高産生することにより、腸管ホーミング能をもつ制御性 T 細胞を誘導し腸管免疫寛容の維持に働いている。一方、RA を高産生するヒト DC は知られていない。本研究はその同定を目的とした。 ヒト末梢血の 3 種類のDC、すなわちCD1c⁺ myeloid DC (mDC)、CD141^{high} mDC、plasmacytoid DCおよび、単球由来DC、臍帯血CD34 陽性前駆細胞由来DCに種々の刺激を加え、RALDH2 mRNAの発現と、その活性の指標である aldehyde dehydrogenase (ALDH)活性を測定した。その結果、CD1c⁺ mDCは GM-CSFの存在下に活性型ビタミンD₃(VD₃)で刺激することにより、p38 MAP キナーゼ依存性にRALDH2 mRNAとALDH活性の高発現を示した。このALDH 活性の誘導はToll-like receptorリガンドやTNF-αの刺激により著明に抑制された。一方、他のヒトDCサブセットは種々の培養条件下でALDH活性が低発現であった。ヒトDCと異なり、マウスの脾臓や腸間膜リンパ節のconventional DC は、どのサブセットもGM-CSF刺激のみで高いALDH活性を示し、VD₃による増強は見られなかった。さらに、マウスと異なり、ヒトでは腸間膜リンパ節の mDCのうち、CD103 陰性分画のみがVD₃刺激により高いALDH活性を示した。ALDH高活性CD1c⁺ mDCは、同種ナイーブCD4 陽性T細胞を刺激し、RA依存性にTh2 サイトカインの産生と、腸管ホーミング分子integrin α4β7 の発現を誘導し、一方で皮膚ホーミング分子CLAの発現を抑制した。 以上より、CD1c⁺ mDCは非炎症状態においてVD₃の影響下でRAを高産生し、腸管ホーミング能をもつTh2 細胞を誘導することが明らかになった。また、マウスとヒトではRAを高産生するDCのサブセットや誘導刺激に大きな違いが見られた。Th2 サイトカインは免疫抑制性マクロファージの誘導などを介してTh1 による炎症反応に拮抗し、組織恒常性の維持に寄与すると考えられる。したがって、"VD₃ - CD1c⁺ mDC - RA"の系は、ヒトの免疫ホメオスタシスの維持に重要な新規のコンポーネントと考えられる。疫学的にVD₃欠乏は炎症性腸疾患や関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、1 型糖尿病、多発性硬化症などの自己免疫疾患の発症リスクを増すことから、"VD₃ - CD1c⁺ mDC - RA"の系がこれらの炎症性疾患の抑制に寄与する可能性が示唆される。			

(論文審査の結果の要旨) レチノイン酸 (retinoic acid; RA)は免疫ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たす。マウスでは腸管の樹状細胞 (dendritic cells; DC)が retinal dehydrogenase (RALDH)2 を高発現し RA を高産生することにより、腸管ホーミング能をもつ制御性 T 細胞を誘導する。一方、RA を高産生するヒト DC は知られていないことから、本研究はその同定を目的とした。 ヒト末梢血の 3 種類のDC、すなわちCD1c⁺ myeloid DC (mDC), CD141^{high} mDC, plasmacytoid DC (pDC)に種々の刺激を加えたところ、CD1c⁺ mDCが、GM-CSF存在下に活性型ビタミンD₃(VD₃)で刺激することにより、RALDHを高発現した。一方、CD141^{high} mDCやpDCは、種々の培養条件下でもRALDHが低発現であった。RALDHを高発現するCD1c⁺ mDCは、同種ナイーブCD4 陽性T細胞を刺激し、RA依存性にTh2 サイトカインの産生と、腸管ホーミング分子 integrin α4β7 の発現を誘導した。 以上の研究は、"VD3 - CD1c⁺ mDC - RA"の系がTh2 反応の誘導を介して組織恒常性の維持に働く新規のコンポーネントであることを提唱し、ヒトの免疫ホメオスタシス維持機構の解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 10 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			